



Medicamento	x
Material	

NOTA TÉCNICA Nº 263

Solicitante: Juíza Lia Sammia Souza Moreira da 9ª Vara da Fazenda Pública da Comarca de Fortaleza.

Número do processo: 0124791-35.2019.8.06.0001

Data: quarta-feira, 2 de maio de 2019.

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág.
1) Tema -----	02
2) Considerações teóricas sobre a doença -----	02
3) Eficácia do tratamento, evidências científicas e considerações sobre o caso específico -----	03
4) Sobre o registro pela a ANVISA -----	05
5) Sobre a recomendação de incorporação pela CONITEC -----	05
6) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público -----	05
7) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	05
8) Custo do tratamento -----	06
9) Conclusões -----	07
10) Referências -----	07

NOTA TÉCNICA Nº 263

1) **Tema:** O uso do Tagrisso (osimertinib) no tratamento do adenocarcinoma de pulmão recidivado em um paciente já tratado com Gefinitinib.

2) **Considerações teóricas sobre a doença.**

A cada ano, são diagnosticados cerca de 1,7 milhão de novos casos de câncer do pulmão em todo o mundo, com uma incidência que cresce cerca de 2% ao ano. No Brasil, segundo estimativas do Instituto Nacional do Câncer (Inca), foram cerca de 31.000 novos casos em 2018, sendo 19.000 novos casos em homens. Apesar de ser um tipo frequente de tumor e de causar muitas mortes, o câncer de pulmão é uma doença evitável: 90% dos casos estão associados ao tabaco. Em geral, e infelizmente, os sintomas do câncer de pulmão aparecem apenas quando a doença já está numa fase mais avançada.

O câncer de pulmão costuma ser diagnosticado depois dos 50 anos em 90% dos casos, especialmente na faixa dos 60 aos 70 anos. Até pouco tempo atrás, era uma doença quase que exclusivamente masculina, mas nas últimas décadas ele vem aumentando progressivamente sua incidência entre as mulheres, enquanto entre os homens há numa tendência de queda no número de casos. Esse aumento no número de casos entre as mulheres se deve ao consumo crescente de tabaco e a maior dificuldade que as mulheres fumantes têm de deixar de fumar. Além disso, estudos recentes sugerem que talvez as mulheres sejam mais suscetíveis aos efeitos cancerígenos dos componentes do cigarro.

O câncer de pulmão é dividido de acordo com o tipo de células presentes no tumor e cada tipo de câncer se desenvolve e tem tratamento diferente. Os dois principais subtipos são o **câncer de células não pequenas** (como no caso da paciente em questão), que é o mais comum, e o **câncer de células pequenas**. Por sua vez, o câncer de pulmão de células não pequenas se subdivide em três categorias:

o **adenocarcinoma (subtipo histológico da paciente em questão)**, que tem origem nas células dos alvéolos, que produzem muco, e é mais comum em não fumantes; o **câncer de células escamosas**, ou epidermoides, que começa nas células achatadas dos pulmões e é causado pelo fumo; e o **câncer de células grandes**, que começa em células grandes do pulmão. Já o câncer de pulmão de células pequenas representa menos de 20% dos casos e quase sempre está associado ao uso de tabaco. Geralmente começa nos brônquios, mas cresce rapidamente e se espalha para outras partes do corpo, incluindo os gânglios linfáticos.

Apesar de ser uma doença grave e agressiva, atualmente há muitos recursos disponíveis para o tratamento dos mais diversos tipos de câncer de pulmão.

3) Eficácia do medicamento, evidências científicas e considerações sobre o caso específico.

Entre os pacientes com câncer de pulmão avançado **subtipo não-pequenas células** e com uma mutação do receptor do **fator de crescimento epidérmico (EGFR)** - como o do caso em questão - fármacos conhecidos como inibidores da tirosina quinase (TKIs) são, na atualidade, a terapia padrão de primeira linha.

No presente caso, a paciente já foi tratada com um inibidor da tirosinoquinase de nome comercial Iressa, cujo princípio ativo é o gefinitenib.

Apesar das altas taxas de resposta tumoral obtidas com o uso destes fármacos, a doença progride na maioria dos pacientes após cerca de 9 a 13 meses de tratamento. E, de fato, parece ter sido justamente o que ocorreu neste caso específico.

No momento da progressão, aproximadamente 60% dos pacientes (independente de raça ou origem étnica) apresentam uma mutação pontual (variante T790M) no gene que codifica o EGFR. A presença da variante T790M reduz a ligação dos inibidores da tirosinoquinase ao EGFR, reduzindo assim o efeito terapêutico dos inibidores da tirosinoquinase, e levando à progressão da doença.

O osimertinib (fármaco proposto pelo médico assistente do demandante) é um inibidor da tirosinoquinase administrado por via oral, irreversível, que é seletivo para

mutações de resistência ao EGFR e T790M, com atividade, inclusive, no sistema nervoso central (SNC).

No componente de fase 1 do estudo AURA - um estudo, até então, de fases 1, 2 - a taxa de resposta objetiva para osimertinibe em pacientes com câncer pulmonar não-pequenas células portadores da mutação T790M foi de 61%; a duração mediana da sobrevida livre de progressão foi de 9,6 meses. Esses achados foram confirmados em uma análise combinada de dois estudos subsequentes de fase 2 do osimertinibe (na dose de 80 mg uma vez ao dia) em 411 pacientes portadores de câncer de pulmão não pequenas células e da mutação T790M, no qual a taxa de resposta foi de 66% na revisão central independente e a duração média da sobrevida livre de progressão foi de 11 meses.¹

Com base nesses resultados, um estudo confirmatório, randomizado, aberto, internacional, de fase 3 (AURA 3) foi então realizado para mostrar a superioridade do osimertinibe sobre a terapia com platina mais pemetrexedo (uma terapia de impacto clínico semelhante àquela da terapia proporcionada pelo SUS), até então utilizada como padrão de tratamento para pacientes com câncer de pulmão avançado não-pequenas e portadores da mutação T790M.

O AURA 3 demonstrou que a duração média da sobrevida livre de progressão da doença foi significativamente maior em pacientes tratados com osimertinibe quando comparados aos pacientes do grupo tratados com platina mais pemetrexedo (10,1 meses vs. 4,4 meses; hazard ratio; 0,30; intervalo de confiança [IC] 95%, 0,23 a 0,41; $P < 0,001$). A taxa de resposta objetiva foi significativamente melhor no grupo osimertinibe (71%; 95% CI, 65 a 76%) do que com platina mais pemetrexedo (31%; IC95%, 24 a 40%) (odds ratio para resposta objetiva, 5,39; 95% IC, 3,47 a 8,48; $P < 0,001$). Entre 144 pacientes com metástases para o sistema nervoso central (SNC), a duração mediana de sobrevida livre de progressão foi maior entre os pacientes que receberam osimertinibe do que entre os que receberam terapia com platina mais pemetrexedo (8,5 meses vs. 4,2 meses; razão de risco, 0,32; % CI, 0,21 a 0,49). A proporção de pacientes com eventos adversos de grau 3 ou superior foi menor com osimertinibe (23%) do que com terapia com platina mais pemetrexedo (47%).²

Em síntese, a terapia de resgate com o osimertinibe em pacientes com adenocarcinoma de pulmão portadores da mutação T790M, melhora a qualidade de

vida dos pacientes e parece mais segura que a terapia com quimioterapia convencional. Apesar disso, faltam dados de análise de sobrevida global, não se podendo afirmar, até o presente momento, que a terapia proposta aumente o tempo de sobrevida destes pacientes.

4) Sobre o registro pela ANVISA.

Sim. Este fármaco já foi registrado pela ANVISA para uso no Brasil. Seu número de registro é 116180254.

5) Sobre a recomendação de incorporação pela CONITEC.

Não há protocolo para a incorporação deste medicamento pelo SUS em análise na CONITEC atualmente. Não obstante, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou, em 16 de abril de 2018, a ampliação de uso do osimertinibe para tratamento de primeira-linha em casos de câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC).³

6) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público.

Não existe uma diretriz clínica do Ministério da Saúde que contemple o tratamento estabelecido para o caso em questão.

7) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS.

O SUS disponibiliza diversas opções terapêuticas (esquemas de quimioterapia convencional) para pacientes como o do caso em questão. Alguns dos esquemas possíveis são: Gencitabina + Cisplatina; Gencitabina + Vinoreubina; Carboplatina + Paclitaxel; ou Cisplatina com Paclitaxel. Todas estas opções são alternativas terapêuticas

com resultados terapêuticos inferiores ao esquema proposto pelo médico assistente do paciente (nos termos já explicitados no item 3).

8) Custo do tratamento

O custo da terapia com Tagrisso já está expresso no corpo do processo (da ordem de R\$ 400 mil/ano). Já o custo dos esquemas quimioterápicos disponibilizados pelos SUS situam-se na faixa de R\$ 300 a R\$ 400 a cada 21 dias.

9) Conclusões

- A terapia de resgate com o osimertinibe em pacientes com adenocarcinoma de pulmão portadores da mutação T790M, ainda que de alcance restrito, melhora significativamente a qualidade de vida dos pacientes e parece mais segura que a terapia com quimioterapia convencional.

- A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou, em 16 de abril de 2018, a ampliação de uso do osimertinibe para tratamento de primeira-linha em casos de câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC).

- Apesar disso, faltam dados de análise de sobrevida global, não se podendo afirmar, até o presente momento, que a terapia proposta aumente o tempo de sobrevida destes pacientes.

- A terapia proposta não tem uma perspectiva curativa, sendo o prognóstico do paciente em questão bastante reservado em qualquer cenário.

- Ainda que tenha evidentes vantagens sobre a terapia disponibilizada pela rede pública, a terapia proposta é bem mais dispendiosa que a terapia fornecida no âmbito do SUS, sendo sua relação de custo-efetividade discutível no contexto de um sistema de saúde pública com tantas carências.

10) Referências

1. Ng, T. L. & Camidge, D. R. AURA 3: the last word on chemotherapy as a control arm in EGFR mutant NSCLC? *Ann. Transl. Med.* **5**, (2017).
2. Mok, T. S. *et al.* Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in *EGFR* T790M–Positive Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* **376**, 629–640 (2017).
3. Anvisa aprova osimertinibe como primeira-linha para CPNPC. Available at: <https://portugues.medscape.com/verartigo/6502364>. (Acessado: 2º maio 2019)